



European Society of Hypertension

26-29 Avril 2012 – Londres

Morceaux choisis

Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Certaines données publiées dans cette édition peuvent ne pas être validées par les autorités de santé françaises. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Edition réalisée avec le soutien institutionnel d'Ardix/Therval médical

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Carot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisanse,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foul, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : cardio@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Gaëlle Cauvin, Léa Iacazio

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

Marc Perazzi

MAQUETTE, PAO

Dominique Pluquet, Elodie Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec - Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 - 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 3^e trimestre 2012
PEFC/10-31-1745

Sommaire

HTA, système sympathique et dénervation rénale	3
D'après les communications de K. Narkiewicz, R.E. Schmieder, J. Weil <i>et al.</i>	
Nouveau objectifs du traitement antihypertenseur	6
D'après la communication de C. Borghi	
Efficacité tensionnelle et sécurité d'une association fixe chez des patients hypertendus	7
D'après la communication de M. Ahmed	
Quelle place pour la MAPA dans la prise en charge de l'HTA ? Du diagnostic clinique à la variabilité tensionnelle	8
D'après les communications de J.M. Mallion, G. Bilo, T. Denolle, G. Parati, G. Schillaci et S. Hoshide	
Contrôle de la pression artérielle : de nouveaux paramètres	10
D'après la communication de R. Asmar	
Combinaisons d'antihypertenseurs : ce que disent les recommandations	12
D'après la communication de A.M. Heagerty	
IEC : l'indispensable d'une combinaison antihypertensive ?	14
D'après la communication de K. Fox	
HTA de la femme enceinte	15
D'après les communications de R. Cifkova, T. Antonios, L. Doridot, T. Wolak, L. Procopciuc et L. Szczepaniak-Chichel	
Boissons énergisantes et HTA	17
D'après un poster présenté par M. Szotowska	
HTA résistante	18
D'après les communications de J. Redon, G. Bakris et M.P. Schlaich	

Compte rendu rédigé par le Pr A. Pathak

Service de Pharmacologie Clinique,

Unité INSERM U 1048, Fédération des Services de Cardiologie, CHU,
TOULOUSE.

European Society of Hypertension

Londres 26-29 avril 2012

Morceaux choisis

Le 22th *European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention* s'est tenu à Londres du 26 au 29 avril 2012. Ce congrès, un des événements les plus importants dans le domaine de l'hypertension artérielle, a réuni comme chaque année de très nombreux spécialistes cardiologues, néphrologues, endocrinologues, épidémiologistes, physiologistes et chercheurs. Ces journées étaient placées sous la présidence des Prs Krzysztof Narkiewicz et Josep Redon. Les très nombreuses communications ont permis aux experts venus du monde entier de faire le point sur des sujets couvrant l'ensemble du champ de l'hypertension artérielle. Nous en rapportons dans les lignes qui suivent quelques morceaux choisis.

HTA, système sympathique et dénervation rénale

D'après les communications de K. Narkiewicz (Pologne), R.E. Schmieder (Allemagne), J. Weil (Allemagne), M. Esler (Australie), S.E. Kjeldsen (Norvège), M.P. Schlaich (Australie), J. Pietzsch (Etats-Unis), M. Lobo (Royaume-Uni), M. Voskuil (Hollande), G. Grassi (Italie), M. Gujic (Belgique), C. Tsioufis (Grèce), H. Toba (Japon), J. Redon (Espagne), G. Mancina (Italie), M. Burnier (Suisse), P.F. Plouin (France) et D.L. Clément (Belgique).

Il s'agit du *Hot Topic* des deux dernières années dans le domaine de l'HTA. Plusieurs sessions y ont, cette année encore, été consacrées.

Le système sympathique est certainement un des plus performants de l'organisme pour assurer le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire et métabolique. Il est régulé par un grand nombre de boucles réflexes dont le baroréflexe qui met en jeu des capteurs périphériques (barorécepteurs), une commande centrale intégrative située dans le noyau du tractus solitaire et une voie efférente cardiométabolique. Les anomalies de l'activité du système sympathique contribuent au développement d'un grand nombre de pathologies (insulino-résistance, HTA, insuffisance cardiaque ou apnée du sommeil), à leur entretien, voire

à leur aggravation. L'exemple de l'insuffisance cardiaque est assez caricatural, puisque, au cours de cette affection, l'hyperactivité sympathique est précoce et contribue à une partie des symptômes (tachycardie, dyspnée). Il existe une corrélation directe entre la sévérité de la maladie (définie par la classe NYHA) et l'activation sympathique. On attribue à cette modification neurohumorale la progression mais aussi un certain nombre de complications de la maladie: arythmies, mort subite...

Le système nerveux autonome participe aussi à la physiopathologie de l'HTA par une activation du système sympathique dont l'origine centrale ou périphérique est sous la dépendance de réflexes excitateurs ou inhibiteurs (baro-, chémo-, ou mécanoréflexes) ou de substances humorales

[1]. L'implication du système nerveux sympathique rénal dans la régulation de la PA est complexe et repose sur les effets rénaux du tonus sympathique efférent d'origine centrale et l'intégration centrale du tonus sympathique afférent en provenance des reins. Ainsi, le système sympathique rénal qui participe à la régulation de la pression artérielle joue un rôle dans l'initiation, la persistance et la survenue des complications d'une HTA.

Au niveau des reins, l'innervation sympathique efférente a comme cible le système vasculaire, les tubules rénaux et l'appareil juxtagloméculaire. Une mise en jeu du système sympathique participe à la constriction vasculaire par une double stimulation :

– au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques de l'appareil juxtagloméru-

laire entraînant à son tour la stimulation du système rénine-angiotensine et l'augmentation de la volémie ;
 – au niveau des récepteurs vasculaires alpha-adrénergiques, induisant une constriction vasculaire directe qui va stimuler l'activité du SRAA en réduisant le débit de perfusion rénal.

Les afférences sympathiques rénales participent à la modulation de l'activité du système sympathique central. Elles sont mises en jeu par des stimuli détectés par des récepteurs (mécano-, métabo- ou chémorécepteurs) de localisation rénale qui sont sensibles aux variations de concentrations ioniques, de l'osmolalité plasmatique et à l'hypoxie conséquence de l'ischémie rénale [2]. L'interruption des afférences sympathiques rénales s'accompagne d'une diminution de l'activité sympathique totale et d'une baisse de la pression artérielle [3].

La réduction de l'activité du tonus sympathique rénal efférent par des méthodes expérimentales de dénervation rénale a permis de réduire la PA dans différents modèles animaux [4]. La dénervation rénale par méthode chirurgicale (splanchnectomie, sympathectomie) s'accompagne d'une diminution de l'activité sympathique périphérique et centrale et d'une réduction de la libération de rénine, sans modification du débit de filtration glomérulaire. Le suivi des patients sympathectomisés a montré une réduction significative de la morbi-mortalité comparativement aux patients non traités. Les progrès du traitement antihypertenseur et les complications de la technique chirurgicale parfois sérieuses (hypotension orthostatique, impuissance, incontinence sphinctérienne) ont conduit à l'abandon de ces techniques dans l'HTA [3].

Très récemment, le développement d'une méthode endovasculaire a relancé l'intérêt de la dénervation dans

l'HTA : il s'agit de la dénervation rénale par radiofréquence appliquée par voie endovasculaire. Cette technique consiste à positionner, par voie artérielle rétrograde fémorale, un cathéter dans l'artère rénale. Celui-ci est relié à un générateur capable de produire des courants de haute fréquence transmis à son extrémité. En chauffant, les courants HF vont détruire les fibres nerveuses périphériques sympathiques qui cheminent dans l'adventice des artères rénales. Le cathéter est appliqué en plusieurs points dans l'artère rénale droite, puis gauche. L'ablation des fibres sympathiques induit une diminution du tonus sympathique afférent et efférent, avec une baisse de la pression artérielle.

Deux études cliniques ont évalué les effets de la dénervation rénale par radiofréquence chez des patients hypertendus résistants [5, 6]. SIMPLICITY 1 (n = 50) a été l'essai pilote de faisabilité [7]. SIMPLICITY 2 (n = 106 patients randomisés pour 190 patients présélectionnés) [8] est une étude randomisée réalisée chez des hypertendus résistants ayant évalué l'efficacité de la dénervation rénale sur la pression artérielle par comparaison à un groupe traité médicalement. Les critères d'inclusion ont été très proches dans les deux protocoles.

Les patients inclus répondaient aux définitions de l'hypertension traitée et non contrôlée :

- PA systolique de consultation (moyenne de 3 mesures) supérieure à 160 mmHg ou supérieure à 150 mmHg chez le diabétique ;
- traitement par au moins trois médicaments antihypertenseurs devant comporter un diurétique (SIMPLICITY 1) ;
- persistance de l'HTA non contrôlée après un suivi de 15 jours ;
- bonne observance des traitements évaluée à l'interrogatoire ;
- débit de filtration glomérulaire > 45 mL/min/1,73 m².

L'anatomie des artères rénales devait être compatible avec la technique endovasculaire de dénervation : une artère rénale principale de chaque côté d'au moins 20 mm de longueur et de 4 mm de diamètre et une absence de sténose des artères rénales ou d'antécédent d'intervention de revascularisation. Il est intéressant de noter que chez 10 à 20 % des patients présélectionnés la dénervation n'a pu être réalisée.

Les effets sur la pression artérielle ont été évalués à 6 mois de la dénervation rénale (**tableau 1**) (6-8). Les principaux résultats sont les suivants :

- chez 86 patients d'un groupe de 153 patients traités en ouvert, la baisse de la PAS et de la PAD était respectivement de 25 et 11 mmHg, en mesure clinique ;
- chez 49 patients traités par dénervation rénale dans SIMPLICITY 2, la baisse de la PAS/PAD était respectivement de 32/12 mmHg en mesure clinique. En comparaison, chez 51 patients du groupe témoin traité médicalement, la baisse de la PAS/PAD était respectivement de 1/0 mmHg ;
- à la fin du suivi, 39 % des patients traités par dénervation rénale avaient une PAS < 140 mmHg ;
- le pourcentage de patients répondeurs (diminution de la PAS ≥ 10 mmHg) était de 85 % chez les patients traités par dénervation rénale versus 35 % dans le groupe traité médicalement ;
- une évaluation par MAPA a été réalisée avant et après 6 mois de suivi chez 20 patients de l'étude SIMPLICITY 2 : la baisse de la PAS/PAD était respectivement de 11/7 mmHg dans le groupe dénervé ;
- 10 % des patients n'ont eu aucun bénéfice tensionnel de la dénervation rénale ;
- la baisse de la PA n'a pas été immédiate dans les suites de la procédure, l'effet maximum a été observé après 3 mois de suivi ;

Etude pilote (SIMPLICITY 1)							
	Inclusion	Delta de PA à 1 mois	Delta de PA à 3 mois	Delta de PA à 6 mois	Delta de PA à 9 mois	Delta de PA à 12 mois	Delta de PA à 24 mois
PA de consultation	177/101 (n = 45)	-14/-10 (n = 41)	-21/-10 (n = 39)	-22/-11 (n = 26)	-24/-11 (n = 20)	-27/-17 (n = 9)	ND
MAPA (n = 12) Moyenne de la PAS dès 24 heures	ND	ND	ND	ND	ND	-11 mmHg (IC 95 % : 7) (n = 9)	ND
Etude randomisée (SIMPLICITY 2)							
Pression de consultation dans le groupe dénervation (n = 52)	178/97		-20/-6 (versus contrôle, n = 46)	-33/-11 (versus contrôle, n = 46)			ND
Automesure				-22/-12 (versus contrôle, n = 32)			ND
MAPA des 24 heures				-8/-6 (versus contrôle, n = 20)			ND
Suivi de la cohorte à 24 mois (n = 18, patients de SIMPLICITY 1 et autres patients similaires)							

TABLEAU I : Effets de la dénervation rénale sur la pression artérielle dans SIMPLICITY 1 et 2.

– les traitements antihypertenseurs n’ont pas pu être réduits chez une majorité de sujets; un arrêt total des traitements n’a été possible chez aucun patient;

– la dénervation rénale ne s’est pas accompagnée d’hypotension orthostatique.

Dans plusieurs études, l’étude de l’activité sympathique rénale ou systémique par la technique de microneurographie a permis d’identifier une réduction de l’activité sympathique rénale et globale chez 10 sujets de l’étude SIMPLICITY 2, trente jours après la dénervation rénale. Ces modifications expliquent en partie le bénéfice enregistré avec cette technique.

Au cours de la procédure de dénervation rénale, des douleurs intenses peuvent être ressenties par le patient, elles imposent toujours une analgésie adaptée réalisée par un médecin anesthésiste, voire parfois une anesthésie générale. Dans l’étude SIMPLICITY 1, sur les 45 patients suivis, il a été noté un cas de dissection de l’ar-

tère rénale et un cas de pseudo-anévrisme au point de ponction fémoral. Dans l’étude SIMPLICITY 2, sur les 52 patients ayant bénéficié de la procédure initiale a été noté un cas de pseudo-anévrisme fémoral, un cas d’hypotension artérielle nécessitant la réduction du nombre d’antihypertenseurs prescrits, un cas d’infection urinaire, un cas de paresthésies en post-procédure et un cas de lombalgies résolutive au bout d’un mois. Au cours du suivi à 24 mois d’une cohorte comprenant 153 patients traités en ouvert [8], une dissection de l’artère rénale et trois pseudo-anévrismes fémoraux ont été notés. Le suivi à 6 mois de l’anatomie des artères rénales (essentiellement par écho-Doppler) chez 43 patients évaluables traités dans l’étude randomisée et 81 patients traités en ouvert n’a pas révélé d’anomalie vasculaire dans les zones traitées. Un cas de sténose artérielle rénale ayant progressé après 6 mois de suivi et ayant nécessité une angioplastie a été rapporté. La fonction rénale chez 49 patients de l’étude SIMPLICITY 2 ayant un DFG

initial > 45 mL/min est resté stable à 6 mois de la dénervation. Aucune donnée à plus long terme n’est disponible. Deux patients de la cohorte suivie à 24 mois sont décédés (un infarctus du myocarde et une mort subite) au cours du suivi. Ces décès n’ont pas été attribués à la procédure de dénervation.

Au total, 3,5 % des patients inclus dans ces études ont eu un événement indésirable précoce. Le faible nombre de patients inclus dans ces études ne permet pas, à ce jour, d’éliminer un risque rare et grave, de fréquence < 5 % à court, moyen et long terme, et justifie à ce jour un suivi clinique et radiologique indéfini des patients ayant une dénervation artérielle rénale.

Les orateurs ont également précisé un certain nombre de limites identifiées dans ces études qui feront le lit des projets de recherche à venir. Parmi les critiques soulevées, on retiendra que :

– les effectifs de patients inclus dans les études sont très faibles

(202 patients dont les résultats sont publiés);

- la durée de suivi est courte, ce qui ne permet pas de juger du risque d'effets indésirables rares et/ou à long terme;
- les patients inclus n'avaient pas tous bénéficié d'un traitement antihypertenseur optimal car 5 à 10 % ne recevaient pas de diurétiques et moins de 20 % recevaient un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ou anti-aldostérones);
- les patients inclus dans les études n'ont pas tous bénéficié d'une évaluation par MAPA/AMT qui est le moyen de dépister les HTA non contrôlées par effet blouse blanche;
- le devenir tensionnel au-delà de 24 mois n'est pas connu;
- l'étude de l'activation du système sympathique qui repose sur l'utilisation de techniques expérimentales complexes n'est pas réalisable en pratique clinique;
- aucun critère ne permet de prédire l'intensité de la baisse de la PA induite par la dénervation rénale par voie endovasculaire;
- aucun marqueur n'est disponible actuellement pour indiquer un effet sur le système sympathique rénal pendant et au décours de la procédure.

L'analyse des données de la littérature indique que de nouvelles études devront être réalisées pour répondre aux questions non encore résolues concernant la dénervation rénale pour le traitement de l'HTA :

- quantification de la baisse de la pression artérielle par l'utilisation de la MAPA/AMT;
- critères prédictifs de l'efficacité sur la pression artérielle de la dénervation rénale par voie endovasculaire;
- critère d'efficacité de la dénervation rénale en cours de procédure;
- efficacité tensionnelle et évolution anatomique des artères rénales après suivi à long terme;
- évaluation médico-économique de la dénervation rénale par voie endovasculaire comme méthode de prise en charge de l'HTA résistante.

Cette nouvelle approche suscite déjà le développement de nouveaux matériels visant à détruire les fibres sympathiques par d'autres procédés (cryoablation, ultrasons...). Le rôle prépondérant du système sympathique dans un grand nombre de situations physiopathologiques (insuffisance cardiaque, insulinorésistance, apnée du sommeil)

explique le développement de cette technique dans des indications variées. Histoire à suivre...

Bibliographie

1. JOYNER MJ, CHARKOUDIAN N, WALLIN BG *et al.* Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension*, 2010; 56: 10-16.
2. KATHOLI RE, WHITLOW PL, WINTERNITZ SR *et al.* Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension*, 1982; 4: 166-174.
3. HAUSBERG M, KOSCH M, HARMELINK P *et al.* Sympathetic Nerve Activity in End-Stage Renal Disease. *Circulation*, 2002; 106: 1974-1979.
4. DiBONA GF, ESLER M *et al.* Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010; 298: R245-53.
5. DiBONA GF *et al.* Neural Control of the Kidney. *Hypertension*, 2003; 41: 621-624.
6. ESLER MD, KRUM H, SOBOTKA PA *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 1903-1909.
7. KRUM H, SCHLAICH M, WHITBOURN R *et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 1275-1281.
8. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*, 2011; 57: 911-917.

Nouveaux objectifs du traitement antihypertenseur

D'après la communication de C. Borghi (Bologne, Italie)

Malgré les progrès de la prise en charge des hypertendus, plusieurs études épidémiologiques de cohortes soulignent paradoxalement l'existence d'un risque résiduel. En effet, malgré l'atteinte des objectifs tensionnels, près de 35 % des patients hypertendus continuent à avoir un risque cardiovasculaire élevé défini par un risque absolu à 10 ans de mortalité cardiovasculaire supérieur à 5 % [1].

Plusieurs raisons ont été évoquées pour essayer d'expliquer cette non normalisation du risque cardiovasculaire chez l'hypertendu malgré un bon contrôle de l'HTA. Une première hypothèse est la moins bonne compliance et/ou persistance observée avec les combinaisons libres qui rendent compte d'un contrôle tensionnel moins efficace et donc d'une augmentation du risque cardiovasculaire [2]. Une deuxième explication est liée à

la constatation habituelle de facteurs de risque cardiovasculaire plus nombreux et plus sévères chez l'hypertendu et d'intensité plus importante, majorant ainsi le risque cardiovasculaire [3]. L'hypertendu diabétique en est un exemple bien connu. L'étude STENO-2 avait souligné, en son temps déjà, l'importance des interventions multifactorielles combinées pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez le diabétique [4].

Enfin, des données expérimentales suggèrent que la présence d'anomalies lipidiques ou métaboliques est associée à une activation du SRAA sous la forme d'une stabilisation, voire même d'une augmentation de l'expression des récepteurs AT1 [5]. On comprend aisément que, dans ce contexte, le bénéfice des bloqueurs du SRAA soit d'autant plus important. Ainsi, la prise en charge de l'hypertendu doit aujourd'hui obligatoirement passer

par un contrôle des chiffres tensionnels et par une réduction du risque cardiovasculaire global.

Bibliographie

1. BANEGAS JR *et al.* Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2 143-2 152.
2. GUPTA AK *et al.* Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations

of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 2010; 55: 399-407.

3. BORGHİ C *et al.* Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*, 2004; 22: 1 707-1 716.
4. GAEDE P *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 2008; 358: 580-591.
5. ELTON TS *et al.* Angiotensin II type 1 receptor gene regulation: transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Hypertension*, 2007; 49: 953-961.

Efficacité tensionnelle et sécurité d'une association fixe chez des patients hypertendus

D'après la communication de M. Ahmed (Emirats Arabes Unis)

Les auteurs ont inclus dans cette étude issue du programme DIAMOND des patients non traités qui avaient une PAS supérieure à 160 mmHg et/ou une PAD supérieure à 100 mmHg et

des patients traités mais non contrôlés (PAS > 140 mmHg et/ou PAD > 90 mmHg) par une monothérapie. Cette monothérapie pouvait être un inhibiteur calcique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un antago-

niste au récepteur de l'angiotensine 2 (sartan), ou tout autre traitement antihypertenseur.

A l'entrée dans l'essai, une combinaison fixe de perindopril et d'amlo-

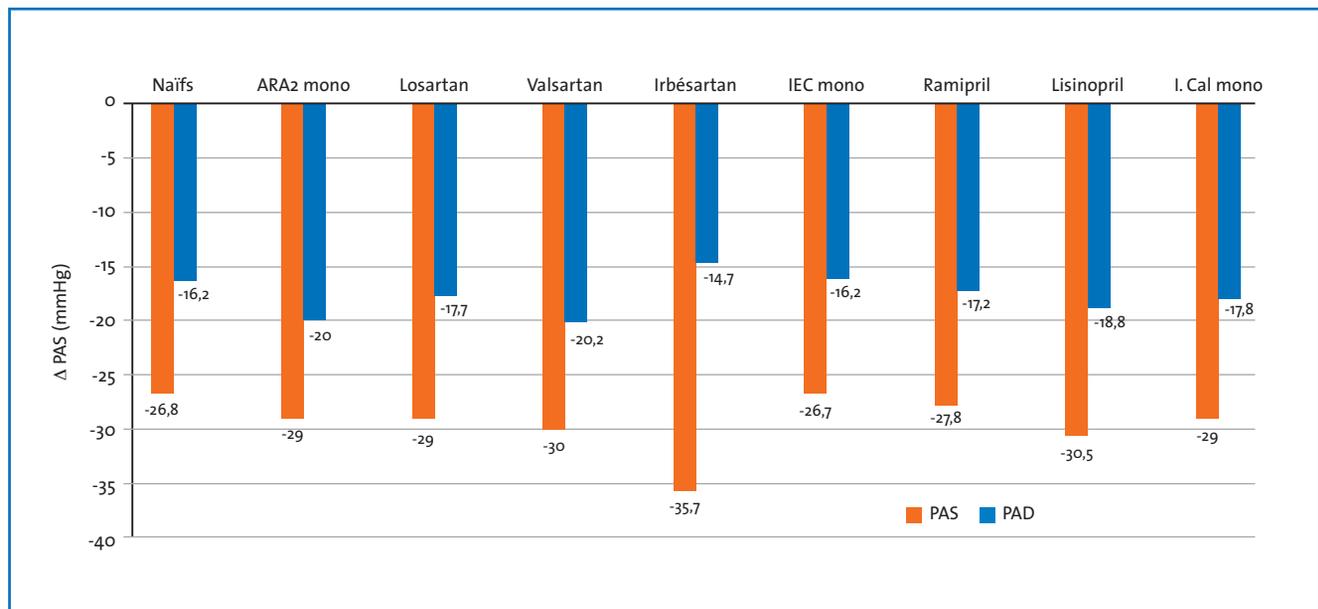


FIG. 1: Réduction de la PA obtenue avec perindopril/amlopidine chez les patients naïfs (jamais traités par antihypertenseur) ou chez des patients en relais de monothérapie.

dipine a été prescrite à un dosage déterminé par l'investigateur. Lors de la 2^e visite (de 2 semaines à 1 mois), l'investigateur pouvait augmenter les dosages pour aboutir aux combinaisons suivantes : perindopril 10 mg/amlodipine 5 mg, perindopril 5 mg/amlodipine 10 mg ou perindopril 10 mg/amlodipine 10 mg en une prise unique quotidienne, le matin. L'objectif principal de l'étude était l'évaluation, lors de la 3^e visite (jusqu'à 2 mois), du nombre de patients ayant atteint la cible tensionnelle (PAS

< 140 mmHg et PAD < 90 mmHg chez les non diabétiques, et PAS < 130 mmHg et PAD < 85 mmHg chez les patients diabétiques). L'analyse était réalisée en intention de traiter. Les effets indésirables et l'observance devaient être également rapportés.

Sur un total de 2 864 patients, la pression artérielle a été contrôlée chez 2 091 patients (73 %). A 4 semaines (durée moyenne), la valeur moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique a progres-

sivement et significativement diminué ($p < 0,0001$) dans l'ensemble de la population et dans les différents sous-groupes, comme indiqué dans la **figure 1**. Lors de la 2^e visite, 57 % des patients ont nécessité une augmentation du dosage de l'association fixe perindopril/amlodipine. 86 patients (3 %) ont abandonné le traitement à cause d'une toux persistante, 57 (2 %) à cause d'œdèmes des membres inférieurs et 29 (1 %) ont été "perdus de vue". L'observance moyenne au traitement a été de 94,4 %.

Quelle place pour la MAPA dans la prise en charge de l'HTA ? Du diagnostic clinique à la variabilité tensionnelle

D'après les communications de J.M. Mallion (France), G. Bilo (Italie), T. Denolle (France), G. Parati (Italie), G. Schillaci (Italie) et S. Hoshida (Japon)

La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) est depuis plusieurs années largement acceptée par la communauté médicale à des fins diagnostique, thérapeutique et pronostique.

1. Aspects techniques de la MAPA

Une première mise au point sur la validité technique des appareils a été présentée. Leur nombre croît régulièrement avec parfois, pour certaines marques disponibles entre autres sur internet, peu ou pas de contrôle. On préférera les appareils dont la mesure est basée sur la technique oscillométrique et dont la qualité de mesure est validée par les sociétés savantes nationales (*British Heart Foundation* par exemple) ou internationales (ESH, voir le site web de la société européenne d'HTA). Tous les appareils de MAPA peuvent adapter la fréquence d'échantillonnage de la mesure, mais

les recommandations préconisent un intervalle de temps inférieur à 20-30 minutes entre deux mesures pour éviter les erreurs d'estimation. Si l'objectif de l'enregistrement est également d'estimer la variabilité tensionnelle, les séquences d'enregistrement seront espacées au plus de 15 minutes. Pour des raisons pratiques, les praticiens privilégient des espacements plus longs la nuit afin de garantir une qualité de sommeil, mais cet espacement réduit la qualité de la mesure nocturne et ne repose sur aucune base scientifique robuste.

2. Utilisation diagnostique

Il est désormais bien établi que les différents paramètres de la MAPA (charge des 24 heures, valeur nocturne ou diurne) sont davantage corrélés aux atteintes des organes cibles et à la régression de ces atteintes que les valeurs de consultation. Dans la popu-

lation générale et chez les patients hypertendus en particulier, la valeur pronostique de la MAPA est supérieure aux valeurs de consultation pour la prédiction des événements cardiovasculaires. Les seuils diagnostiques sont plus bas pour la MAPA et on retiendra des valeurs de 125/80 mmHg pour la charge des 24 heures ou, plus récemment, un seuil de 135/85 mmHg pour la moyenne des valeurs diurnes.

L'utilisation de la MAPA a permis au cours de ces dernières années de redéfinir la nosologie de l'HTA. Ainsi, l'**HTA de consultation** (dite aussi HTA "blouse blanche"), qui concerne 10 % de la population, se définit par une élévation des chiffres de consultation pour des valeurs de MAPA normales. Le risque cardiovasculaire est inférieur à celui d'un "vrai" hypertendu. A ce jour, les données sur le pronostic, la prise en charge et l'histoire naturelle de

L'HTA de consultation restent sujettes à polémique. En ce qui concerne la prise en charge, on insistera sur les règles hygiéno-diététiques, une intervention pharmacologique étant justifiée chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou ayant une atteinte des organes. Dans tous les cas, un suivi régulier du niveau tensionnel est recommandé.

L'HTA masquée est définie par l'existence de chiffres tensionnels de consultation normaux mais avec élévation des chiffres enregistrés à la MAPA. Les études de prévalence suggèrent que ce type d'HTA pourrait concerner 10 à 40 % de la population des patients de consultation. L'HTA masquée est associée à une hypertrophie ventriculaire gauche, une diminution de la distensibilité aortique et une augmentation de l'épaisseur intima-média. Ces données expliquent en partie pourquoi l'HTA masquée est un facteur indépendant de risque et de morbidité cardiovasculaires.

3. Profils tensionnels et variabilité de la pression sanguine artérielle

Chez l'hypertendu, on identifie plusieurs profils lorsqu'on s'intéresse aux variations jour/nuit de la pression sanguine artérielle.

Tout d'abord, le **pic tensionnel du petit matin** qui survient lors de la phase de transition entre la période de sommeil et d'éveil. Un grand nombre d'études ont attribué à ce pic une valeur pronostique pour la survenue d'événements cardiovasculaires. Mais, à ce jour, aucune relation de causalité n'a pu être établie entre cette modification tensionnelle matinale et la survenue d'un AVC ou d'un IDM. Tout au plus a-t-on pu établir des associations entre ces phénomènes, mais ils peuvent néanmoins être expliqués par d'autres modifications physiopathologiques que l'élévation tensionnelle: augmentation de l'agrégabilité plaquettaire ou réduction de l'activité fibrinolytique.

On estime que la réduction physiologique tensionnelle nocturne doit être d'au moins 10 %. Lorsqu'elle est supérieure à 20 %, on parle d'*extrême dipper*; de *dipper* quand elle est comprise entre 10 et 20 % (c'est le profil considéré comme normal); de *non dipper* lorsque la réduction est inférieure à 10 %; et de *dipper inverse* lorsque la chute est nulle voire s'il apparaît une élévation tensionnelle nocturne. Ce seuil de 10 % de réduction tensionnelle a été largement débattu au cours des sessions. Il s'agit en réalité d'une valeur arbitraire, dont la reproductibilité est faible, et qui est fortement influencée par la qualité du sommeil.

Ces profils-patients méritent néanmoins d'être reconnus car le comportement tensionnel a parfois une valeur diagnostique qui dépasse le cadre de l'HTA. Ainsi, la présence d'un profil *non dipper* est fréquemment associée à un tableau de dysautonomies dont certaines d'origine neurologique (maladie de Parkinson, atrophie multisystématisée) ou endocrinienne (maladie de Cushing, diabète ou insuffisance surrénalienne), mais surtout à la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil qui devra systématiquement être recherché.

La détermination des profils d'hypertendus a également un impact pronostique. A titre d'exemple, les patients *non dipper* sont par exemple ceux présentant le plus fréquemment des atteintes des organes cibles (hypertrophie ventriculaire gauche, excrétion urinaire d'albumine) ou un risque accru d'événements (trois fois plus de risque dans la PIUMA study), dont insuffisance cardiaque et/ou rénale et AVC. Ces observations ont été confirmées par Williams *et al.* dans une population de patients insuffisants rénaux chroniques sévères (stades 3 et 4). Dans ce travail, 153 patients ont été inclus prospectivement et la mesure de la MAPA et de la rigidité aortique (par mesure de la vitesse de l'onde de pouls) ont été réalisées systématiquement à l'inclusion. Le résultat principal est la présence d'une atteinte vasculaire beaucoup plus prononcée chez les patients ayant le profil MAPA le plus pathologique (inversion des courbes de pression jour/nuit, profil dit *dipper inverse*), et cela après ajustement sur l'âge, le genre, la pression de consultation, la fréquence cardiaque, le débit de filtration glomérulaire et les facteurs de risque cardiovasculaire (**fig. 2**).

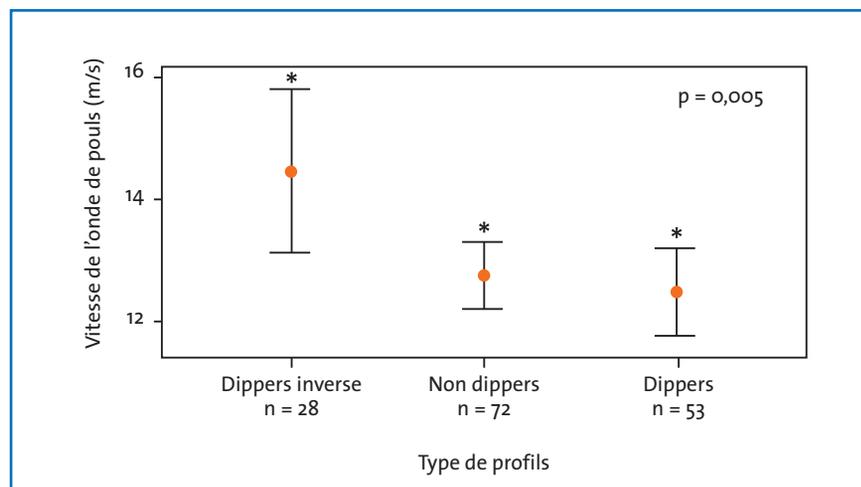


FIG. 2 : Profils MAPA et rigidité artérielle. D'après S. Williams *et al.* A nocturnal rise in ambulatory blood pressure is associated with increased aortic stiffness in patients with chronic kidney disease stage 3 and 4. *J Hypertens*, 2012 ;30 (e-Supplement A).

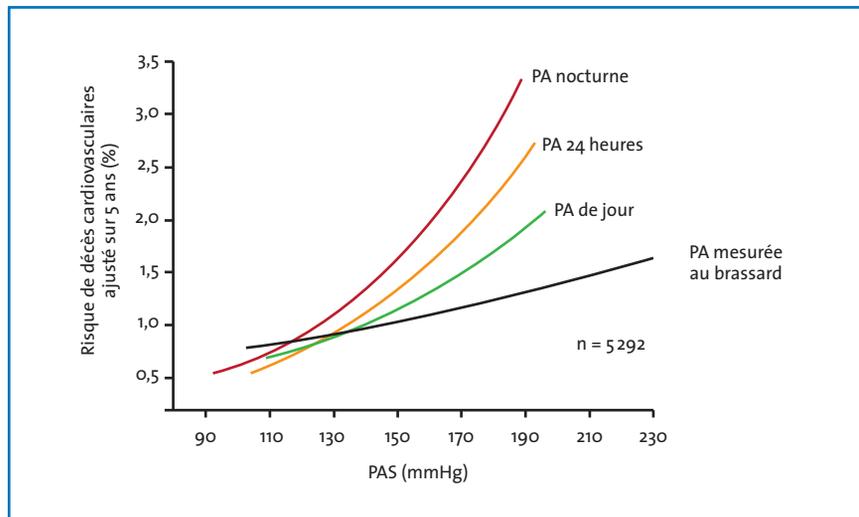


FIG. 3 : Risque de décès cardiovasculaires en fonction des différentes méthodes de mesure de la PAS.

Enfin, les différents intervenants ont insisté sur la pression artérielle nocturne, en particulier la PAS, qui représenterait la valeur diagnostique, thérapeutique et pronostique la plus puissante recueillie par la MAPA, bien supérieure au profil jour/nuit (fig. 3).

4. Impact médico-économique

La publication des recommandations du NICE en 2011 a remis en lumière l'impact médico-économique de la MAPA. Au Royaume-Uni, l'utilisation

de la MAPA concerne tous les patients nouvellement diagnostiqués et, pour les autres hypertendus, c'est la visite dans le cadre du suivi annuel qui permettra la réalisation de la MAPA diagnostique.

Dans ce contexte, le *Lancet* a publié en 2011 une étude conduite par Lovibond *et al.* qui montre que la MAPA est plus précise et moins onéreuse que l'approche traditionnelle au cabinet ou l'utilisation de l'automesure tensionnelle pour le diagnostic d'une HTA. Selon cette étude, la MAPA permettrait d'économi-

ser 10 millions de livres sterling par la réduction des consultations et des traitements inutiles. Ces sommes pourraient être réinjectées et permettre un meilleur suivi des hypertendus afin d'éviter des complications qui, en dehors des problèmes humains qu'elles impliquent, ont des coûts nettement supérieurs au traitement à vie du patient. La seule limitation réside finalement dans la disponibilité des équipements nécessaires. La réorganisation des soins au Royaume-Uni devrait répondre à ce problème.

Bibliographie

1. MANCIA G *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2000; 27: 2 121-2 158.
2. HERMIDA RC *et al.* Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007; 59: 904-922.
3. WILLIAMS S *et al.* A nocturnal rise in ambulatory blood pressure is associated with increased aortic stiffness in patients with chronic kidney disease stage 3 and 4. *J Hypertens*, 2012; 30 (e-Supplement A).
4. LOVIBOND K *et al.* Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *The Lancet*, 2011; 378: 1 219-1 230.
5. VERDECCHIA P *et al.* Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*, 2000; 36: 1 072-1 078.

Contrôle de la pression artérielle : de nouveaux paramètres

D'après la communication de R. Asmar (France)

Cette communication a abordé la question importante de la mesure tensionnelle qui, finalement, va conditionner l'initiation et le choix du traitement, mais aussi la stratégie de surveillance et le pronostic du patient hypertendu. Une première nouveauté réside dans la description de nouveaux paramètres explorant

le niveau tensionnel du patient. La pression sanguine artérielle brachiale reste la mesure de référence et le suivi des cohortes de patients hypertendus par le groupe *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) confirme, analyse après analyse, la relation linéaire existant entre le niveau tensionnel (que ce soit

pour la PAS ou la PAD) et le risque de survenue d'un AVC, d'un IDM ou de la mortalité cardiovasculaire [1].

Le bénéfice des antihypertenseurs s'explique bien évidemment par la baisse tensionnelle qu'ils induisent, mais pas uniquement, puisqu'une analyse post-hoc de l'étude ASCOT montre que la

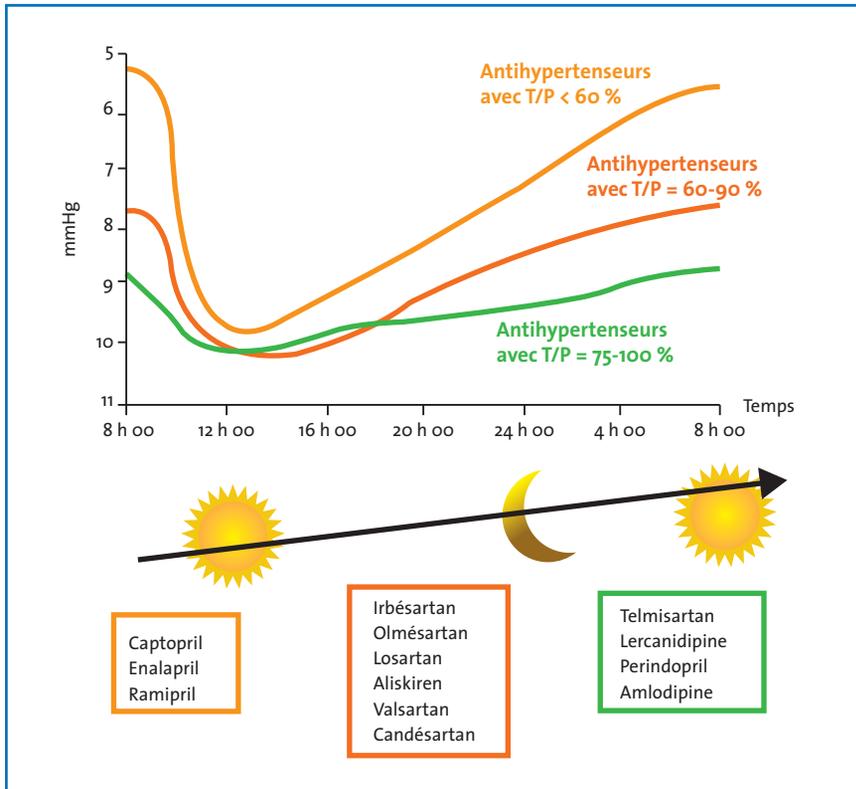


FIG. 4: Couverture des 24 heures après administration de différents antihypertenseurs. D'après Montvale NJ. Physicians Desk Reference. Medical Economics Company 2008.

réduction de la pression artérielle brachiale observée dans le bras perindopril + amlodipine (différence de pression artérielle de 2,7 mm/1,9 mm respectivement pour la PAS/PAD versus atenolol + thiazide) ne pourrait rendre compte que de 50 % du bénéfice clinique démontré [2]. Cette observation suggère que la réduction de la mortalité cardiovasculaire et totale passe par des effets autres que la simple réduction de la pression artérielle brachiale. Parmi ces autres paramètres, la pression artérielle centrale est aujourd'hui largement évoquée. Les données prospectives de cohorte rapportent en effet qu'une simple augmentation de 10 mmHg de la pression artérielle centrale est associée à un accroissement du risque d'événements cardiovasculaires de près de 10 % [3]. L'analyse en sous-groupe de l'étude ASCOT (étude ASCOT CAFE) va dans ce sens en mon-

trant une réduction plus importante de la pression centrale au cours du temps chez les patients recevant l'association perindopril + amlodipine [4].

A côté des mesures ponctuelles, l'enregistrement ambulatoire de la pression des 24 heures apporte aussi des renseignements complémentaires dont le niveau tensionnel nocturne reconnu comme l'un des facteurs pronostiques les plus puissants. Pour ce paramètre

également, et en particulier pour la PAS nocturne, la baisse est significativement plus importante dans le bras perindopril + amlodipine de l'essai ASCOT. En effet, les rapports vallée/pic de l'amlodipine et du perindopril sont compris entre 75 et 100 %, témoignant ainsi de leur couverture du nyctémère (fig. 4).

Enfin, l'importance de la variabilité de la pression artérielle comme marqueur de risque chez l'hypertendu a été soulignée dans différents travaux, en particulier dans celui émanant de Rothwell *et al.* [5]. Très schématiquement, les conclusions de ce travail ont été les suivantes :

- la variabilité intervisites de la PAS prédit fortement les risques d'AVC, d'événement coronaire (angor, IDM) et d'insuffisance cardiaque ;
- la valeur pronostique de la variabilité intervisites de la PAS est indépendante de la fréquence cardiaque et de sa variabilité ;
- la valeur pronostique de la variabilité intervisites de la PAS est sans rapport avec l'effet blouse blanche ;
- la variabilité intravisite de la PAS est, en revanche, un piètre prédicteur des événements cardiovasculaires ;
- l'augmentation de la variabilité est corrélée à l'âge, à la présence d'un diabète, aux antécédents de tabagisme ou de maladies vasculaires. Ces éléments suggèrent que la variabilité tensionnelle est fortement liée à la notion de remodelage artériel ;
- toutes les classes thérapeutiques n'ont pas les mêmes effets sur la variabilité intervisites de la PA (fig. 5).

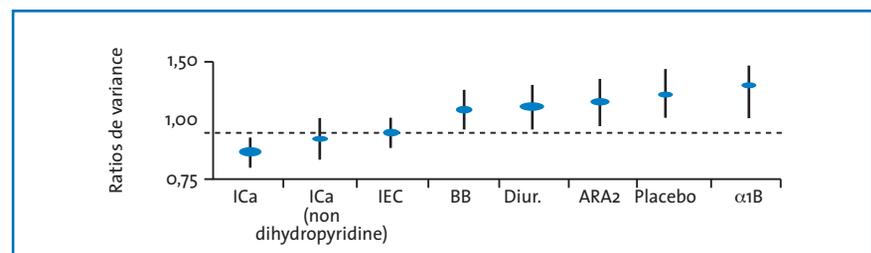


FIG. 5: Variabilité intervisites des principales classes d'antihypertenseurs.

L'analyse de l'étude ASCOT centrée sur ces paramètres de variabilité tensionnelle a montré que la variabilité intervisites de la pression artérielle à long terme était mieux contrôlée par la combinaison perindopril + amlodipine que par l'association aténolol + thiazide, ce qui pourrait rendre compte de la diminution significative des événements cardiovasculaires dans ce groupe de traitement [6].

Ainsi donc, les résultats de l'étude ASCOT ne s'expliquent pas seulement par la diminution de la pression sanguine artérielle de consultation, mais également par des effets latéraux de la combinaison perindopril + amlodipine sur des paramètres explorant des nouveaux axes physiopathologiques de l'HTA (remodelage vasculaire, contrôle neuro-humoral, rôle du système nerveux autonome...). Ces effets synergiques expliquent d'une part la réduction de

la morbi-mortalité observée au cours de l'étude, mais également la capacité de cette stratégie à influencer l'histoire naturelle de l'HTA puisque les patients du bras perindopril + amlodipine développent beaucoup moins d'HTA résistante que ceux du bras aténolol + thiazide [7]. Ces analyses complémentaires identifient de nouveaux paramètres dans la prise en charge de l'HTA dont les nouvelles recommandations de l'ESH tiendront certainement compte d'ici l'année prochaine.

Bibliographie

1. TURNBULL F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003; 362: 1527-1535.
2. DAHLOF B *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895-906.
3. VLACHOPOULOS C *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1865-1871.
4. WILLIAMS B *et al.* CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006; 113: 1213-1225.
5. ROTHWELL PM *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, 2010; 375: 895-905.
6. ROTHWELL PM *et al.* ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. *Lancet Neurol*, 2010; 9: 469-480.
7. GUPTA AK *et al.* Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*, 2011; 29: 2004-2013.

Combinaisons d'antihypertenseurs : ce que disent les recommandations

D'après la communication de A.M. Heagerty (Royaume-Uni)

Dans la plupart des pays occidentaux, le pourcentage de patients hypertendus traités et contrôlés est relativement faible. A titre d'exemple, au Royaume-Uni, sur près de 8,5 millions de patients reconnus comme hypertendus, plus de 1,2 million sont traités sans être à l'objectif tensionnel [1]. Plusieurs explications à ce constat ont été proposées. La première est la faible persistance (définie comme la poursuite d'un traitement tant que dure la maladie) du traitement antihypertenseur puisque, un an après son introduction, seuls 50 % des patients

continuent à adhérer à la prescription initiale [2]. Une autre piste de réflexion fait intervenir le concept plus récent de l'inertie thérapeutique des soignants qui tardent à intensifier la thérapeutique en cas de contrôle tensionnel médiocre [3, 4]. Pourtant, les recommandations européennes (ESH 2007) [5] et américaines (JNC VII) [6] soulignent l'importance, chez le patient à haut risque cardiovasculaire, d'introduire précocement une bithérapie antihypertensive.

Cette stratégie thérapeutique a été confortée par la publication des

recommandations européennes de 2009 qui insistent sur l'utilisation des combinaisons fixes antihypertensives en initiation chez le sujet à haut risque cardiovasculaire [7].

En termes de contrôle tensionnel, plusieurs études, dont celle de Wald [8], rapportent d'ailleurs que la combinaison de deux classes réduit davantage les chiffres tensionnels que le doublement de la dose d'une monothérapie quelle qu'elle soit.

Le contrôle tensionnel avec une combinaison d'antihypertenseurs repose

tant sur l'effet additif, voire synergique, de l'association de deux classes pharmacologiques différentes que sur une meilleure compliance lorsque la combinaison est fixe [9].

L'importance des combinaisons à base de bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA) (IEC ou ARA2) sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire a été soulignée ces dernières années.

Les essais PROGRESS [10] et HYVET [11] ont ainsi montré l'intérêt de la combinaison IEC + diurétique et les études ASCOT [12] et ACCOMPLISH [13] l'intérêt de la combinaison IEC + inhibiteur calcique, tant en termes de prévention des événements cardiovasculaires que de réduction de la mortalité.

A la suite des résultats d'ASCOT (*tableau II*), la publication de l'étude ACCOMPLISH est venue conforter la supériorité de la combinaison IEC + inhibiteur calcique dans la prévention cardiovasculaire chez l'hypertendu à haut risque cardiovasculaire. Dans ACCOMPLISH, cette supériorité a été démontrée versus une combinaison pourtant plus traditionnelle IEC + diurétique.

Ces différents essais ont conduit à une modification en 2011 des recommandations britanniques [14] pour la prise en charge de l'HTA qui proposent, en fonction de l'âge, une initiation par un bloqueur du SRA (< 55 ans) ou un inhibiteur calcique (> 55 ans) avec recours à la combinaison de ces deux classes pharmacologiques en l'absence de contrôle tensionnel adéquat. Les diurétiques sont ainsi relégués en troisième intention, lors de la mise en place d'une trithérapie.

Les recommandations européennes sont à ce titre particulièrement attendues.

Critères	Réduction du risque	Significativité
AVC	-23 %	0,0003
Événement coronarien	-13 %	0,007
Insuffisance rénale	-15 %	0,0187
Mortalité CV	-24 %	0,001
Mortalité totale	-11 %	0,0247

TABLEAU II : Résultats de l'étude ASCOT.

Bibliographie

1. Data on File: Cegecim Strategic Data – Longitudinal Patient Data (UK) DOF/11/0001
2. BURNIER M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*, 2006; 19: 1190-1196.
3. WANG RY *et al.* Outpatient Hypertension Treatment, Treatment Intensification, and Control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 141-147.
4. OKONOFUA EC *et al.* Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*, 2006; 47: 345-351.
5. MANCIA G *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*, 2009; 18: 308-347.
6. CHOBANIAN AV *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003; 42: 1206-1252.
7. MANCIA G *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121-2158.
8. WALD DS *et al.* Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*, 2009; 122: 290-300.
9. GUPTA A *et al.* Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 2010; 55: 399-407.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001; 29; 358: 1033-1041.
11. BECKETT NS *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1887-1898.
12. DAHLOF B *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895-906.
13. JAMERSON K *et al.* For the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2417-2428.
14. NICE guidelines. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Draft for consultation, February 2011.

IEC : l'indispensable d'une combinaison antihypertensive ?

D'après la communication de K. Fox (Royaume-Uni)

Le rôle de l'activation du système rénine-angiotensine (SRA) dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires, dont l'hypertension artérielle, est bien établi. Deux grandes classes thérapeutiques ont été développées pour s'opposer aux effets du SRA : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2).

Si ces deux classes thérapeutiques bloquent effectivement le SRA, le site même de ce blocage explique des différences notables sur le plan pharmacologique conduisant avec les IEC à une réduction des concentrations plasmatiques d'angiotensine 2 alors qu'elles sont augmentées avec les ARA2. Au-delà des effets sur le SRA, les IEC sont à l'origine d'une augmentation de la bradykinine, moins dégradée par le blocage de l'enzyme de conversion. La voie de la bradykinine constitue d'ailleurs une cible thérapeutique d'avenir puisque ses effets hémodynamique, antioxydant, antithrombotique et sur le remodelage artériel représentent aujourd'hui des propriétés d'intérêt dans le champ de la protection cardiovasculaire. La réduction de l'angiotensine 2 et l'augmentation de la libération de NO par la bradykinine pourraient contribuer aux effets vasculoprotecteurs des IEC.

Les ARA2 sont, en revanche, responsables d'une augmentation de l'angiotensine 2 par levée du rétrocontrôle négatif. Ils inhibent également la fixation de l'angiotensine 2 sur le récepteur AT1 mais pas sur le récepteur AT2 avec, in fine, une élévation des taux circulants d'angiotensine 2

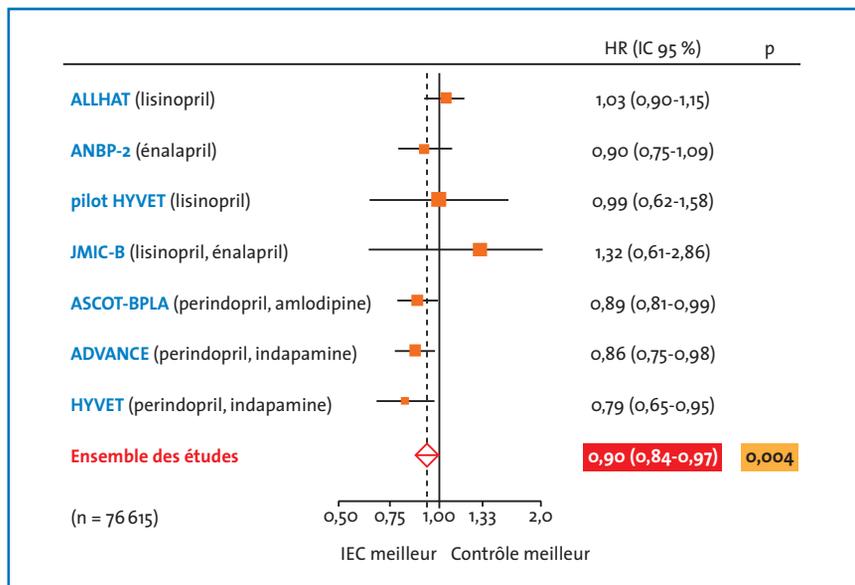


FIG. 6 : Méta-analyse évaluant les effets des IEC sur la mortalité totale.

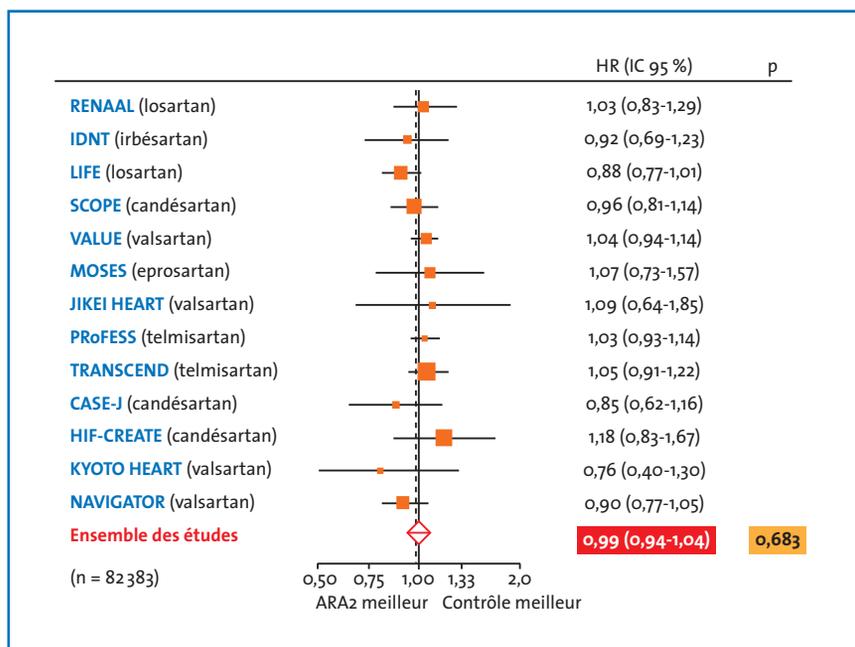


FIG. 7 : Méta-analyse évaluant les effets des ARA2 sur la mortalité totale.

et une stimulation de la voie AT2. Point important, les ARA2 n'exercent aucune action sur la bradykinine et le NO. Ces effets pourraient expliquer, tout au moins en partie, l'absence relative de bénéfice des ARA2 dans la prévention de la maladie coronaire dans l'analyse de la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) [2].

Ce résultat a été confirmé par une méta-analyse de Bangalore *et al.*, portant sur 147 020 patients issus d'essais randomisés, qui conclut à une absence d'effet détectable des ARA2 sur la survenue des IDM et sur le taux de mortalité cardiovasculaire [3].

Enfin, très récemment, dans l'édition on line du 17 avril 2012 de l'*Euro-pean Heart Journal*, une méta-analyse regroupant 158 998 patients traités par un bloqueur du SRA a montré [4]:

- un bénéfice significatif des IEC sur la réduction de la mortalité totale (HR: 0,9, IC 95 % : 0,84-0,97; p = 0,004) (**fig. 6**);
- une absence de bénéfice significatif sur la réduction de la mortalité totale des ARA2 (HR: 0,99; IC 95 % : 0,94-1,04; p = 0,683) (**fig. 7**).

Cet effet favorable des IEC est en réalité à la base des bénéfices démontrés par les bloqueurs du SRA évalués de façon globale dans cette méta-analyse.

Bibliographie

1. FOX KM *et al.* Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362: 782-788.
2. TURNBULL F *et al.* Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertension*, 2007; 25: 951-8...
3. BANGALORE S *et al.* Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ*, 2011; 342: d2234.
4. VAN VARK LC *et al.* EHJ doi: 10.1093/eurheart/ehs075. On line 17 avril 2012.

HTA de la femme enceinte

D'après les communications de R. Cifkova (République Tchèque), T. Antonios (Royaume-Uni), L. Doridot (France), T. Wolak (Israël), L. Procopciuc (Roumanie) et L. Szczepaniak-Chichel (Pologne)

Plusieurs sessions ont été dédiées à ce thème d'actualité. Les nouveautés portent sur une révision de la nosologie de cette pathologie et sur l'appréciation du risque cardiovasculaire des femmes enceintes hypertendues.

L'HTA gravidique constitue toujours un facteur de risque de morbidité maternelle, fœtal et néonatale tant dans les pays en développement que dans le monde industrialisé.

Les femmes enceintes hypertendues ont, en effet, un risque accru de fausses couches, d'accidents cérébrovasculaires, de dysfonction d'organes et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les risques fœtaux sont représentés par le retard

de croissance intra-utérin, la prématurité, voire la mort intra-utérine. Il est important de rappeler ici que, physiologiquement, la pression sanguine artérielle diminue au cours du 2^e trimestre de la grossesse pour revenir progressivement au 3^e trimestre aux valeurs de base du prépartum. Ces fluctuations sont retrouvées tant chez la femme normotendue avant la grossesse que chez l'hypertendue déjà connue.

1. La définition même de l'HTA gravidique a été revue

Au concept ancien d'élévation de la pression sanguine artérielle au cours du deuxième trimestre de la grossesse par rapport aux valeurs mesurées soit au cours du premier tri-

mestre soit en antépartum, on retient désormais pour une simplification diagnostique une élévation de la PAS ou PAD au dessus de 140/90 mmHg.

La pression artérielle sera mesurée à deux reprises, avec un appareil manométrique, en position assise pour éviter les phénomènes de compression intra-abdominale pouvant faussement augmenter les chiffres tensionnels.

On retiendra que c'est la phase V de Korotkoff qui valide le temps pour identifier la PAD. Si la mesure est réalisée à l'aide d'un appareil d'automesure ou dans le cadre d'une mesure ambulatoire (MAPA), le recours à un appareil validé est nécessaire (liste sur le site www.dableducation.org).

2. Le deuxième changement concerne la nosologie de cette HTA

On décrit aujourd'hui 4 grands types d'HTA gravidique :

>>> **L'HTA préexistante**, qui complice 1 à 5 % des grossesses, est définie par une PAS/PAD \geq 140/90 mmHg existant avant la grossesse ou se développant avant la 20^e semaine d'aménorrhée. Cette HTA persiste en général après le 42^e jour du postpartum et peut être associée à une protéinurie.

>>> **L'HTA gestationnelle** est une HTA induite par la grossesse avec ou sans protéinurie. La présence d'une protéinurie ($>$ 300 mg/L ou $>$ 500 mg/24 heures ou 2+ à la bandelette urinaire) signe le tableau de prééclampsie. A la différence de l'HTA préexistante, l'HTA gestationnelle se développe après la 20^e semaine d'aménorrhée et disparaît généralement avant le 42^e jour du postpartum. Les complications associées à cette forme d'HTA sont essentiellement liées à une diminution de la perfusion d'organes.

>>> Le troisième type combine les deux précédents, à savoir **une HTA préexistante et une HTA gestationnelle surimposée associée à une protéinurie**. L'histoire naturelle est celle d'une HTA préexistante qui s'aggrave sur le plan tensionnel et s'accompagne d'une protéinurie importante (\geq 3 g/j dans les urines des 24 heures après la 20^e semaine d'aménorrhée). Cette entité correspond à l'ancienne HTA chronique avec prééclampsie surajoutée.

>>> Enfin, **l'HTA anténatale non classée** est une hypertension avec ou sans manifestation systémique découverte après la 20^e semaine d'aménorrhée. C'est le suivi et la mesure tensionnelle après le 42^e jour du postpartum qui permettront de reclassifier cette hypertension en HTA gestationnelle avec ou sans protéinurie si elle dis-

paraît, et en HTA préexistante si elle se maintient.

3. Le suivi de la femme hypertendue impose un certain nombre d'explorations biologiques

Les anomalies hépatiques, rénales ou hématologiques identifient des profils à pronostic réservé tant pour la mère que pour le fœtus. Les anomalies biologiques les plus connues sont regroupées sous l'entité HELLP syndrome qui associe une hémolyse, une élévation des enzymes hépatiques et une thrombopénie. Le **tableau III** résume les paramètres biologiques du suivi moderne des femmes enceintes hypertendues.

4. Aspects thérapeutiques

Devant cette HTA, des mesures pharmacologiques et non pharmaco-

logiques sont préconisées. Les orateurs rappellent que le niveau de preuve de ces stratégies reste faible en raison du manque d'essais cliniques, des faibles effectifs et des insuffisances méthodologiques (peu d'études prospectives ou randomisées) inhérentes à la nature même des sujets (femmes enceintes avec mise en jeu possible du pronostic fœtal selon le type d'expositions).

Les approches non pharmacologiques concernent essentiellement les patientes dont le niveau tensionnel (PAS/PAD) est compris entre 140-150/90-99 mmHg. Dans cette situation, une hospitalisation de courte durée peut s'avérer nécessaire afin d'éliminer un tableau d'HTA gestationnel compliqué (prééclampsie) dont le seul traitement est l'accouchement. La prise en charge comprend le repos en décubitus latéral gauche

Hémoglobine et hématoците	Une hémococoncentration est en faveur d'une HTA gestationnelle dont elle quantifie la sévérité. Dans les tableaux d'hémolyse, les valeurs peuvent être basses.
Numération plaquettaire	Une thrombopénie ($<$ 100 000 plaquettes) traduit une CIVD, est un facteur pronostique et de suivi dans le HELLP syndrome.
TGO, TGP	Des taux élevés sont associés à la sévérité du HELLP syndrome.
LDH plasmatique	Des taux élevés sont souvent associés à une hémolyse et à une atteinte hépatique. Valeur pronostique et indicateur de récupération lors du HELLP syndrome.
Protéinurie (sur urine des 24 heures)	Si $>$ 2 g/j, suivi rapproché; lorsque $>$ 3 g/j, il faut envisager une délivrance.
Analyse d'urine (bandelette urinaire)	Beaucoup de faux positifs et de faux négatifs. Si le test est positif, réaliser une protéinurie des 24 heures; s'il est négatif, cela n'élimine pas l'existence d'une protéinurie, surtout si la PAD $>$ 90 mmHg.
Acide urique plasmatique	Aide pour le diagnostic de prééclampsie et marqueur de sévérité.
Créatinine plasmatique	Niveau abaissé lors de la grossesse. Son élévation suggère un tableau clinique sévère et nécessite le calcul de la clairance des 24 heures.

TABLEAU III : Paramètres biologiques à suivre chez une femme enceinte hypertendue.

pour éviter le syndrome de compression aorto-cave et un régime normosodé pour lutter contre la réduction de la volémie qui pourra aggraver l'ischémie placentaire. L'intérêt des autres interventions est plus discutable. Ainsi, la supplémentation calcique (1 g/j) pourrait diminuer pour certains auteurs le risque de prééclampsie, surtout chez les patientes à haut risque; pour d'autres, ce traitement ne présente aucun intérêt. L'aspirine à faible dose, chez des femmes ayant présenté des tableaux de prééclampsie précoce (avant 28 SA) est plus validée. Enfin, l'amaigrissement contrôlé n'est pas préconisé au cours de la grossesse car il est associé à une diminution significative du poids de naissance et à un retard de croissance intra-utérin.

Chez la femme enceinte, la prescription d'antihypertenseurs au long cours fait toujours débat. Lorsque l'HTA est sévère, elle peut être légitime. Le vrai problème est celui des femmes dont le niveau tensionnel est modérément élevé, mais qui ont une HTA préexistante. Dans ces situations, la réduction des niveaux tensionnels peut contribuer à une diminution trop importante du débit utéroplacentaire et aggraver le pronostic fœtal. Trois seuils d'intervention sont aujourd'hui retenus :

>>> Entre 140/90 mmHg et 150/95 mmHg, dans le cas d'une HTA préexistante avant 28 SA, qu'elle soit isolée ou compliquée d'HTA gestationnelle, et dans toutes les situations où l'HTA est symptomatique ou associée à une atteinte des organes cibles.

>>> Au-dessus de 150/95 mm Hg, de façon systématique.

>>> En urgence, lorsque la PAS/PAD est supérieure à 170/110 mmHg. L'hospitalisation est alors requise et un traitement IV par par labétalol, méthyl-dopa ou nifédipine peut être préconisé. Il n'y a plus d'intérêt à introduire l'hydralazine dans cette situation.

En dehors de l'urgence, pour des HTA non sévères, la méthyl-dopa, les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants sont les médicaments de choix. Les inhibiteurs calciques sont généralement plus efficaces que les bêtabloquants, mais ne doivent pas être prescrits en cas d'utilisation concomitante de sulfate de magnésium (indiqué pour la prévention des crises comitiales) qui augmente significativement le risque d'hypotension. Les bloqueurs du SRAA (IEC, ARA2, inhibiteurs de la rénine) sont **formellement** contre-indiqués. Les diurétiques ne sont pas indiqués, car la réduction

du volume plasmatique aggrave les tableaux de prééclampsie, ils ont une place limitée en cas d'oligurie.

La différents orateurs ont insisté sur le fait que la survenue d'une HTA gestationnelle ou d'une prééclampsie identifie une femme dont le risque cardiovasculaire sera accru tout au long de sa vie puisque ces événements augmentent le risque de survenue d'une HTA au cours du suivi mais également celui d'un AVC ou d'une maladie coronarienne. Ces constatations doivent inciter les praticiens à proposer des modifications d'hygiène de vie chez les femmes ayant un antécédent d'HTA au cours d'une de leurs grossesses. Un suivi et un contrôle régulier de la pression sanguine et des paramètres métaboliques sont fortement recommandés.

Bibliographie

1. MOSER M *et al.* Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment? *J Hypertens*, 2012; 30: 1 092-1 100.
2. KHAN NA *et al.* The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2--therapy. *Can J Cardiol*, 2009; 25: 287-298.
3. HUDA SS *et al.* Short- and long-term strategies for the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009; 7: 1 581-1 594.
4. STEEGERS EA *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010; 376: 631-644.

Boissons énergisantes et HTA

D'après un poster présenté par M. Szotowska (Pologne)

Les effets délétères des boissons énergisantes ont récemment fait la une de la presse en France. Un poster présenté à Londres a abordé cette question. Dans une petite étude prospective, les auteurs ont randomisé 18 volontaires sains, âgés de 18 à 35 ans, dans trois bras : placebo, boisson énergisante contenant 120 mg de caféine et boisson énergisante

contenant 360 mg de caféine. Un suivi de la pression sanguine artérielle et de la fréquence cardiaque a été effectué avant (30, 15 et 1 minutes) et après (2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 minutes) la prise de boisson énergisante ou de placebo. La consommation de la boisson comportant 120 mg de caféine n'a pas modifié les paramètres recueillis. En revanche, la boisson contenant

360 mg de caféine a entraîné une augmentation significative de la pression systolique (+9,0 mmHg; p = 0,033), diastolique (+9,4 mmHg; p = 0,028) et de la fréquence cardiaque (+5 bpm; p = 0,042) par rapport au placebo. La consommation de la boisson la plus caféinée a également été associée à la survenue de sensations de palpitations, d'anxiété et d'insomnies.

L'augmentation de la PAS a été rapide (moins de 15 minutes), alors que la PAD et la FC ont augmenté plus tardivement, respectivement après 30 et 90 minutes, rendant probable une relation de causalité entre la consommation de boissons énergisantes et la survenue d'une HTA.

Une étude pilote de Franks *et al.* a montré, chez le volontaire sain, que la caféine est probablement responsable de l'augmentation de la pression sanguine, puisque cette dernière était comparable selon que les sujets étaient exposés à 80 mg de caféine seule ou à 80 mg de caféine dans une boisson énergisante. En Australie, plus de 300 cas d'effets indésirables ont été rapportés par Gunja *et al.*, chez des sujets âgés en moyenne de 17 ans

qui avaient consommé 5 canettes. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des palpitations, une agitation, des tremblements et des troubles digestifs. 128 sujets ont dû être hospitalisés et 21 ont présenté des effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques.

Ces boissons sont de plus en plus consommées sur le lieu du travail par des sujets dont le profil se modifie (plus âgés que les consommateurs dans les milieux festifs, consommation importante) afin de lutter contre la fatigue, alors que, paradoxalement, ces substances entraînent insomnies et troubles du sommeil qui vont aggraver la fatigue. Devant l'apparition de ces nouveaux consommateurs, mais également de nouvelles formes de

consommation (des comprimés de caféine sont disponibles en consommation libre), une vigilance sur le risque cardiovasculaire est préconisée, en particulier chez l'hypertendu.

Bibliographie

1. SZOTOWSKA M *et al.* Influence of "energy drinks" on the blood pressure and the pulse rate in healthy young adults. *J Hypertension*, 2012; 30 (e-Supplement A): e369.
2. FRANKS AM *et al.* Comparison of the effects of energy drink versus caffeine supplementation on indices of 24-hour ambulatory blood pressure. *Ann Pharmacother*, 2012; 46: 192-199.
3. GUNJA N *et al.* Energy drinks: Health risks and toxicity. *Med J Aust*, 2012; 196: 46-49.
4. WOLK BJ *et al.* Toxicity of energy drinks. *Curr Opin Pediatr*, 2012; 24: 243-251.

HTA résistante

D'après les communications de J. Redon (Espagne), G. Bakris (Etats-Unis) et M.P. Schlaich (Australie)

Plusieurs sessions de synthèse ont été consacrées à ce thème d'actualité. En effet, malgré les moyens de plus en plus importants mis en œuvre pour la prise en charge de l'HTA, son contrôle (PA < 140/90 mmHg) chez les hypertendus traités reste insuffisant [1]. Lorsqu'un hypertendu traité n'est pas à l'objectif tensionnel, il est décrit comme présentant une HTA non contrôlée. Cette situation implique:

- une évaluation de la bonne observance des traitements prescrits;
- un renforcement des conseils et du suivi des mesures non médicamenteuses avec restriction des apports en chlorure de sodium par une diminution en quantité des aliments riches en "sel caché" (pain, fromage, charcuterie); le suivi de mesures nutritionnelles permettant une perte de poids de 4 à 5 kg; la diminution de

la consommation de boissons alcoolisées;

- une rationalisation de l'usage des médicaments antihypertenseurs avec l'optimisation du choix des familles pharmacologiques. En cas d'efficacité insuffisante d'une monothérapie, la bithérapie sera instituée, suivie d'une trithérapie qui devrait comporter un médicament bloqueur du système rénine-angiotensine, un antagoniste calciques et un diurétique thiazidique.

Lorsqu'un hypertendu traité n'est toujours pas à l'objectif tensionnel malgré la prescription d'une trithérapie comportant des médicaments prescrits à la dose maximale tolérée, il est décrit comme présentant une "HTA résistante", selon la définition retenue par les recommandations [2].

L'affirmation d'une HTA résistante obéit à certains critères:

- réalisation d'une Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) ou d'une automesure tensionnelle (AMT) afin de vérifier la permanence du non-contrôle de la PA, avec comme seuil de décision une PA de 135 et/ou 85 mmHg pour la moyenne diurne en MAPA ou la moyenne d'AMT;
- un bilan biologique et/ou radiologique à la recherche d'une HTA secondaire [2]. Les causes les plus fréquentes d'HTA secondaire sont: les néphropathies, l'apnée du sommeil, les causes surrénaliennes, les sténoses d'une artère rénale et les HTA d'origine médicamenteuses.

La fréquence de l'HTA résistante dans les populations d'hypertendus est très variable et dépend de nombreux para-

mètres : population étudiée, réalisation d'un bilan étiologique, présence d'une insuffisance rénale sévère, prise en charge spécialisée. Les données obtenues dans une population tout-venant vivant aux Etats-Unis entre 2003 et 2008 indiquent que l'HTA résistante concernerait environ 9 % des hypertendus traités [3]. L'HTA résistante expose de façon prématurée à l'atteinte des organes cibles, à la survenue précoce de complications cardiovasculaires, et donc à une augmentation de la morbi-mortalité. Il a été démontré que le pronostic cardiovasculaire était directement associé au niveau de la PA, ce qui justifie une accentuation de la prise en charge de l'HTA résistante afin d'essayer d'obtenir un contrôle optimale des chiffres de pression artérielle [4].

Lorsque l'HTA résistante n'est pas contrôlée malgré une prise en charge spécialisée, des techniques interventionnelles agissant sur la régulation nerveuse de la PA pourront être proposées. La stimulation du baroréflexe et la dénervation rénale par cathétérisme des artères rénales sont deux méthodes dont la mise au point est récente [5, 6]. Leur place dans la prise en charge de l'HTA résistante vient de faire l'objet d'un document de synthèse de l'ESH et de plusieurs sociétés nationales.

Bibliographie

1. GODET-MARDIROSSIAN H, GIRERD X, VERNAY M *et al.* Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011 Mar 30. [Epub ahead of print]
2. KRAUSE T, LOVIBOND K, CAULFIELD M *et al.* Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2011; 343: d4891.
3. PERSELL SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*, 2011; 57: 1076-1080.
4. CALHOUN DA, JONES D, TEXTOR S *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 2008; 117: e510-26.
5. BISOGNANO JD, BAKRIS G, NADIM MK *et al.* Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 765-773.
6. KRUM H, SCHLAICH M, SOBOTKA P *et al.* Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension. *Eur Heart J*, 2011; 32: 537-544.

